



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

0 013 376
A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 79105142.8

(51) Int. Cl.³: C 07 D 261/18
A 61 K 31/42, C 07 C 103/375
C 07 C 103/58

(22) Anmelddatum: 13.12.79

(30) Priorität: 16.12.78 DE 2854439

(71) Anmelder: HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
Zentrale Patentabteilung Postfach 80 03 20
D-6230 Frankfurt/Main 80(DE)

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
23.07.80 Patentblatt 80/15

(72) Erfinder: Kämmerer, Friedrich-Johannes, Dr.
Am Weiher 27
D-6203 Hochheim am Main(DE)

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LU NL SE

(72) Erfinder: Schleyerbach, Rudolf, Dr.
Finkenweg 10
D-6238 Hofheim am Taunus(DE)

(54) Ein Isoxazolderivat, Verfahren zu seiner Herstellung, diese Verbindung enthaltende Arzneimittel und bei dem Verfahren benötigte Zwischenprodukte.

(57) 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluormethyl)-anilid und Verfahren zu seiner Herstellung werden beschrieben. Die Verbindung wirkt antirheumatisch, antiphlogistisch, antipyretisch und analgetisch sowie gegen multiple Sklerose.

EP 0 013 376 A2

- 1 - BEZEICHNUNG GEÄNDERT 76
siehe Titelseite

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT HOE 78/P 273 Dr.KM/cr

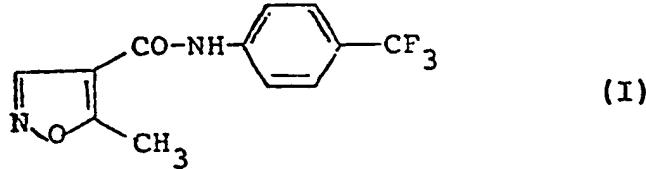
Ein Isoxazolderivat, Verfahren zu seiner Herstellung,
diese Verbindung enthaltende Mittel und Verwendung

Nach DE-OS 25 24 959 sind 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-anilide mit antiphlogistischen und analgetischen Wirkungen bekannt. Bei der Untersuchung ähnlicher Verbindungen zeigte sich nun, daß man bei Einführung einer 5 Trifluormethylgruppe in die 4-Stellung des Anilidteils. eine Verbindung erhält, die sowohl hinsichtlich ihrer Wirkstärke und therapeutischen Breite als auch ihres Wirkungsprofils den bekannten 5-Methyl-isoxazol-4-carbonsäureaniliden deutlich überlegen ist.

10

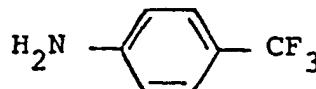
Gegenstand der Erfindung ist 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluormethyl)-anilid der Formel I

15



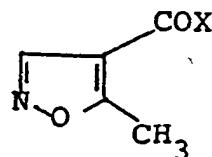
20

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man 4-Trifluormethylanilin der Formel II



(II)

a) mit einem 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-Derivat der
5 Formel III



(III)

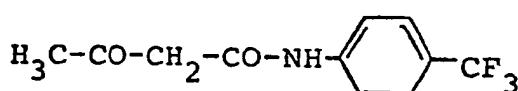
10

in der X entweder ein Halogenatom, vorzugsweise Chlor oder Brom, oder eine YO- oder ZO-CO-O-Gruppe bedeutet, wobei Y für gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Jod, Methyl, Äthyl, Methoxy, Äthoxy, Trifluormethyl, Nitro oder Cyan einfach, zweifach oder dreifach substituiertes Phenyl oder für den Acylrest entsprechend Formel III (Formel III ohne X) und Z für (C_1-C_4) -Alkyl, Phenyl oder Benzyl stehen, umsetzt, oder

20

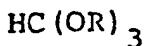
b) mit Diketen oder einem reaktiven Acetessigsäurederivat umsetzt,
das so erhaltene Acetessigsäureanilid der Formel IV

25



(IV)

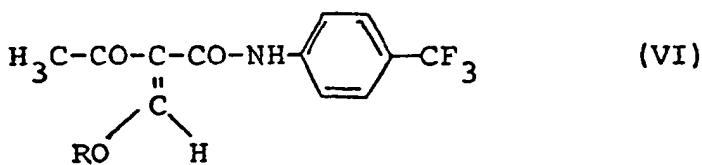
mit einem Orthoameisensäureester der Formel V



(V)

5 worin R ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$)-Alkyl bedeutet, und mit einem Säure-anhydrid erwärmt und das so erhaltene 2-Alkoxymethylen-acetessigsäureanilid der Formel VI

10



worin R die oben genannten Bedeutungen hat, mit Hydroxylamin umgesetzt.

15

Die Reaktion nach Verfahrensvariante a) wird zweckmäßig in einem Verteilungs- oder Lösungsmittel durchgeführt, das sich unter den Reaktionsbedingungen gegenüber den Reaktionspartnern indifferent verhält. Hierfür kommen bei-
20 spielsweise Nitrile, wie Acetonitril, Äther, wie Diäthyl-äther, Tetrahydrofuran oder Dioxan und Alkohole, wie Methanol, Äthanol, Propanol oder Isopropanol und Wasser in Frage.

25 In einer bevorzugten Ausführungsform der Verfahrensvariante a) wird Trifluormethylanilin der Formel II mit dem Carbonsäurechlorid der Formel III, zweckmäßig in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, wie Kalium- oder Natriumcarbonat, Alkali- oder Erdalkalihydroxid oder
30 -alkoholat, einer organischen Base, wie Triäthylamin, Pyridin, Picolin oder Chinolin oder des im Überschuß eingesetzten Anilins der Formel II bei Temperaturen zwischen 0 und 160°C, vorzugsweise zwischen 20 und 80°C, umgesetzt. Die Reaktionszeiten können von wenigen Minuten
35 bis zu zwei Stunden betragen.

Die als Ausgangsstoffe benötigten 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-Derivate der Formel III werden entsprechend DRP 634 286 durch Umsetzung von Äthoxymethylenacetessigester mit Hydroxylamin zum 5-Methylisoxazol-4-carbonsäureester, saures Verseifen des so erhaltenen Esters, z.B. in einem Gemisch aus Eisessig und konzentrierter Salzsäure im Verhältnis 2 : 1, zur 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure und Überführen dieser Carbonsäure nach üblichen Methoden in die Carbonsäurehalogenide,
5 Ester oder Anhydride, erhalten.
10

Zur Durchführung der Verfahrensvariante b) wird das 4-Trifluormethylanilin der Formel II mit einer zweckmäßig mindestens äquimolaren Menge Diketen oder eines reaktiven
15 Acetessigsäurederivates, z.B. eines (C_1-C_4)-Alkyl- oder Arylacetoacetats, vorzugsweise Methyl-, Äthyl-, Phenyl- oder 2,4-Dichlorphenylacetoacetats, oder eines Acetessigsäurehalogenids, zweckmäßig in einem Lösungs- oder Verteilungsmittel, das sich unter den Reaktionsbedingungen
20 gegenüber den Reaktionspartnern indifferent verhält, z.B. einem Nitril wie Acetonitril oder einem Äther, wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran oder Dioxan, bei Temperaturen zwischen 20° und 100°C, vorzugsweise zwischen 40° und 80°C, und während Reaktionszeiten von 10 Minuten
25 bis zu 3 Stunden umgesetzt, das so erhaltene Acetessigsäureanilid der Formel IV mit einer zweckmäßig mindestens äquimolaren Menge eines Orthoameisensäureesters der Formel V und vorteilhaft in einem 2- bis 4-fach molaren Überschuß an einem Säureanhydrid, zweckmäßig einem
30 aliphatischen Säureanhydrid mit 4 bis 6 C-Atomen, vorzugsweise Acetanhydrid, 30 Minuten bis 3 Stunden lang auf eine Temperatur zwischen 80° und 150°C, vorzugsweise auf die Siedetemperatur des Gemisches erwärmt, das so erhaltene 2-Alkoxymethylenacetessigsäureanilid der Formel VI isoliert und anschließend mit einer zweckmäßig mindestens äquimolaren Menge Hydroxylamin in einem organischen
35 Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, vorzugsweise

Methyl-, Äthyl-, Propyl- oder Isopropylalkohol, gegebenenfalls unter Zusatz von bis zu 2 Vol.-Teilen, vorzugsweise bis zu 1 Vol.-Teil, Wasser auf 1 Vol.-Teil organisches Lösungsmittel, bei einer Temperatur zwischen 5 0° und 130°C, vorzugsweise zwischen 20° und 100°C umgesetzt. Die Reaktionszeiten liegen zwischen wenigen Minuten und 5 Stunden.

Das zur Durchführung der Verfahrensvariante b) als 10 Zwischenprodukt verwendete Acetessigsäure-(4-trifluormethyl)-anilid der Formel IV und die 2-Alkoxymethylen-acetessigsäureanilide der Formel VI sind neu. Sie wirken analgetisch und antipyretisch und sind daher als Arzneimittel verwendbar.

15 Das Verfahrensprodukt der Formel I fällt aus der Reaktionsmischung - gegebenenfalls nach Abfiltrieren der Nebenprodukte und Einengen des Filtrats - kristallin aus, sofern mit organischen Lösungsmitteln gearbeitet wird.

20 Aus einer wäßrigen Reaktionsmischung wird das Produkt durch Extraktion mit einem polaren organischen Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform oder Trichloräthylen und Einengen bzw. Eindampfen des Extraktes erhalten. Das Produkt kann anschließend durch Umkristallisieren gereinigt werden. Dazu verwendet man ein organisches, vorzugsweise mäßig polares Lösungsmittel wie Toluol, ein Dimethylbenzol, Benzol, Cyclohexan, Methanol oder Äthanol, oder ein Gemisch aus solchen Lösungsmitteln.

30 Die erfindungsgemäße Isoxazolverbindung der Formel I kann auf Grund ihrer pharmakologischen Eigenschaften als Arzneimittel, insbesondere als Antirheumatum, Antiphlogistikum, Antipyretikum und Analgeticum sowie zur Behandlung der multiplen Sklerose Verwendung finden.

35 Sie kann entweder allein, gegebenenfalls in Form von Mikrokapseln, oder vermischt mit geeigneten Trägerstoffen verabreicht werden. Gegenstand der Erfindung

sind somit auch Arzneimittel, die aus der Verbindung der Formel I bestehen oder diesen Wirkstoff neben einem üblichen physiologisch verträglichen Trägerstoff, Verdünnungsmittel und/oder Konstituens enthalten. Die
5 Mittel können oral, rectal oder parenteral appliziert werden, wobei die orale oder rectale Anwendung bevorzugt ist. Geeignete feste oder flüssige galenische Zubereitungsformen sind beispielsweise Granulate, Pulver, Tabletten, Kapseln, Suppositorien, Sirupe, Suspensionen
10 oder Tropfen sowie Präparate mit protrahierter Wirkstofffreigabe. Als häufig verwendete Trägermittel seien z. B. Calciumcarbonat, Calciumphosphate, verschiedene Zucker oder Stärkearten, Cellulosederivate, Gelatine,
15 pflanzliche Öle, Polyäthylenglykole und physiologisch unbedenkliche Lösungsmittel genannt.

Eine weitere Anwendung der Verbindung der Formel I besteht in der Kombination mit anderen geeigneten Wirkstoffen, beispielsweise Antiuricopathika, Trombo-
20 cytenaggregationshemmern, anderen Analgetika und anderen steroidalen oder nichtsteroidalen Antiphlogistika.

Herstellungsbeispiele für das 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluormethyl)-anilid der Formel I

25

Verfahrensvariante a):

1. 0,1 Mol 4-Trifluormethylanilin (II) (16,1 g), gelöst in 150 ml Acetonitril, werden bei Raumtemperatur tropfenweise mit einer Lösung von 0,05 Mol 5-Methyl-
30 isoxazol-4-carbonsäurechlorid (III) (7,3 g) in 20 ml Acetonitril unter Rühren versetzt. Nach weiteren 20 Minuten Rühren wird das ausgefallene 4-Trifluormethyl-anilin-Hydrochlorid abgesaugt, zweimal mit je 20 ml Acetonitril gewaschen und die vereinigten Filtrate unter verminderter Druck eingeengt. Man erhält so
35 12,8 g (94,8 % d.Th.) weißes, kristallines 5-Methyl-isoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluormethyl)-

anilid der Formel I, Schmelzpunkt (aus Toluol) 166,5°C.

2. 0,1 Mol Trifluormethylanilin (II) (16,1 g) suspendiert
in 150 ml Wasser, werden tropfenweise mit 0,1 Mol
5-Methylisoxazol-4-carbonsäurechlorid (III) (14,6 g)
und 20 ml einer 5 n Kalilauge so versetzt, daß der
pH-Wert der Reaktionsmischung nicht über 5 steigt. Diese
wird anschließend mit 150 ml Methylenchlorid geschüttelt.
Die Methylenchloridphase wird mit Wasser gewaschen
und nach dem Trocknen mit Natriumsulfat unter ver-
mindertem Druck zur Trockne gebracht. Man erhält so
24,4 g (90,2 % d.Th.) kristallines Produkt der Formel I,
Schmelzpunkt (aus Toluol) 166,5°C.

15 3. In eine Lösung von je 0,1 Mol 4-Trifluormethylanilin (II)
(16,1 g) und Triäthylamin (5,06 g) in 300 ml Acetonitril
läßt man 0,1 Mol 5-Methylisoxazol-4-carbonsäurechlorid
(III) (14,6 g) gelöst in 20 ml Acetonitril unter Rühren
zutropfen. Es wird 20 Minuten nachgerührt. Die ausge-
fallenen Nebenprodukte werden abgesaugt. Das Filtrat wird
unter vermindertem Druck zur Trockne gebracht. Der
Rückstand wird mit je 300 ml Methylenchlorid und
Wasser ausgeschüttelt. Die Methylenchloridphase wird
mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem
Druck eingeengt. Man erhält so 21,1 g (78,1 % d.Th.)
kristallines Produkt der Formel I, Schmelzpunkt (aus
Toluol) 166,5°C.

4. 0,1 Mol 4-Trifluormethylanilin (II) (16,1 g) werden
30 mit 0,1 Mol Äthoxcarbonyl-5-methylisoxazol-4-carboxylat
(III) (19,9 g) in 80 ml Tetrahydrofuran 1 Stunde unter
Rückfluß gekocht. Man engt die Reaktionsmischung
unter vermindertem Druck ein. Beim Erkalten fällt das
Produkt kristallin aus. Weitere Mengen erhält man aus
dem Rückstand durch Kristallisieren aus Toluol: 5-
Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluormethyl)-anilid
vom Schmelzpunkt 166,5°C.

5. 0,1 Mol 4-Trifluormethylanilin (II) (16,1 g) und 0,1
Mol Benzylloxycarbonyl-5-methylisoxazol-4-carboxylat
(III) (26,1 g) werden in 150 ml Dixan gelöst und
90 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Man dampft das
5 Lösungsmittel unter verminderterem Druck ab. Aus dem
Rückstand erhält man nach Umkristallisieren aus Toluol
5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluormethyl)-
anilid vom Schmelzpunkt 166,5°C.

10 6. 0,1 Mol 4-Trifluormethylanilin (II) (16,1 g) und 0,1
Mol (2,4-Dichlor)phenyl-5-methylisoxazol-4-carboxylat
(III) (27,2 g), gelöst in 150 ml Tetrahydrofuran,
werden 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man dampft die
Mischung unter verminderterem Druck zur Trockne ein und
15 gewinnt aus dem Rückstand nach Umkristallisieren aus
Toluol 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluor-
methyl)-anilid vom Schmelzpunkt 166,5°C.

20 7. 0,1 Mol 4-Trifluormethylanilin (II) (16,1 g) werden
mit 0,1 Mol 5-Methylisoxazol-4-carbonsäureanhydrid
(III) (23,6 g) in 150 ml Acetonitril 2 Stunden unter
Rückfluß erhitzt. Man engt die Mischung unter ver-
mindertem Druck stark ein und erhält nach Kristallisieren
aus Toluol 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluor-
25 methyl)-anilid vom Schmelzpunkt 166,5°C.

Verfahrensvariante b):

Stufe 1:

Acetessigsäure-4-trifluormethylanilid der Formel IV

30 In eine Lösung von 0,5 Mol 4-Trifluormethylanilin (II)
(30,6 g) in 150 ml Acetonitril lässt man bei 75°C eine
Mischung von 0,55 Mol Diketen (46,3 g) in 30 ml Aceto-
nitril zutropfen. Es wird 2,5 Stunden unter Rückfluß
zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Zimmertempera-
tur werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt, mit

kaltem Äthanol gewaschen und getrocknet. Man erhält so 79,1 g (64,5% d.Th.) kristallines Acetessigsäure-4-trifluormethylanilid der Formel IV, Schmelzpunkt (aus Äthanol) 155°C.

5

Die Acetonitrilphase wird unter verminderter Druck zur Trockne gebracht. Der kristalline Rückstand (42,1 g) wird aus 80 ml Äthanol umkristallisiert. Man erhält so weitere 24,1 g (19,7 % d.Th.) Kristalle. Schmelzpunkt (aus Äthanol) 10 155°C. Gesamtausbeute: 84,2% d.Th.

Stufe 2:

2-Äthoxymethylenacetessigsäure-4-trifluormethylanilid der Formel VI

15

0,75 Mol Acetessigsäure-4-trifluormethylanilid (183,9 g) aus Stufe 1 werden mit 0,83 Mol Orthoameisensäuretriäthylester (V) (123 g) und 2,25 ml Acetanhydrid (229,7 g) 1,5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen 20 auf Zimmertemperatur werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und zunächst mit wenig Acetanhydrid und dann mit Petroläther gewaschen. Man erhält so 116,1 g (51,4% d.Th.) kristallines 2-Äthoxymethylenacetessigsäure-4-trifluormethylanilid der Formel VI, Schmelzpunkt (aus 25 Toluol) 124 - 125°C.

Die vereinigten Filtrate werden unter verminderter Druck eingeengt. Die Kristalle des dabei zurückbleibenden Kristallbreies werden abgesaugt, zunächst mit wenig 30 Acetanhydrid und dann mit Petroläther gewaschen und getrocknet. Man erhält weitere 56,1 g (24,8% d.Th.) Kristalle. Schmelzpunkt (aus Toluol) 124 bis 125°C. Gesamtausbeute: 76,2% d.Th.

35 Stufe 3:

5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluormethyl)-anilid der Formel I

0,11 Mol Hydroxylaminhydrochlorid (7,65 g) werden in 50 ml Wasser gelöst und mit einer eiskalten Lösung von 0,11 Mol Natriumhydroxid (4,4 g) in 10 ml Wasser ver- setzt. Dann läßt man in diese Hydroxylaminlösung bei 5 5 bis 10°C 0,1 Mol 2-Äthoxymethylenacetessigsäure-4- trifluoromethylanilid der Formel VI (30,1 g) aus Stufe 2, gelöst in 60 ml Äthanol, zutropfen. Man erhitzt an- schließend 15 Minuten unter Rückfluß. Die nach dem Abkühlen ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt, mit 10 Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält so 19,6 g (72,6% d.Th.) kristallines 5-Methylisoxazol-4-carbon- säure-(4-trifluormethyl)-anilid der Formel I), Schmelzpunkt (aus Toluol) 166,5°C.

15 Pharmakologische Prüfung und Ergebnisse

Das 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluormethyl)- anilid der Formel I gemäß der Erfindung /Verbindung A/ wurde mit den nach DE-OS 25 24 959, Tabelle 2, Nr. 10, 11 20 und 12 bekannten chemisch nahestehenden Isoxazolderivaten 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-fluor)-anilid /Verbindung B/, 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(3-trifluormethyl)-anilid /Verbindung C/, 25 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(3,5-bis-trifluormethyl)- anilid /Verbindung D/, sowie mit dem 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(2-trifluormethyl)-anilid /Verbindung E/ und mit dem bekannten Antiphlogistikum Phenylbutazon 30 /Verbindung F/ in den anschließend beschriebenen Tier- modellen vergleichend auf antiphlogistische Wirkung, den Einfluß auf immunpathologische Prozesse, die ulcerogene Aktivität und akute Toxizität geprüft. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in den nachstehenden Tabellen 35 1 und 2 zusammengefaßt. Danach ist die Verbindung gemäß der Erfindung den bekannten Verbindungen in über- raschendem Maß überlegen.

1. Adjuvans-Arthritis, Praeventiv-Versuch

Die Untersuchungen wurden nach der Methode von Pearson durchgeführt (Arthrit. Rheum. 2, 440 (1959)).

5 Als Versuchstiere dienten männliche Ratten eines Wistar-Lewis-Stammes im Körpergewicht zwischen 130 und 200 g. Die zu vergleichenden Verbindungen wurden täglich vom 1. bis zum 17. Versuchstag oral appliziert. Tiere einer Kontrollgruppe erhielten nur das Lösungsmittel. Pro Dosierung und in der Kontrollgruppe wurden jeweils 8 Tiere verwendet. Als Wirkungskriterium diente die Herabsetzung der Pfotenvolumenzunahme gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe. Die ED₅₀-Werte wurden graphisch aus der Dosiswirkungskurve bestimmt.

15

2. Adjuvans-Arthritis, Modifikation nach Perper

(Proc. Soc. exp. Biol. Med. 137, 506 (1971))

20 Versuchstiere und Versuchsanordnung wie unter 1., jedoch wurden die Tiere lediglich vom 1. bis zum 12. Versuchstag behandelt; nach einem behandlungsfreien Intervall von 9 Tagen erfolgte die Bestimmung des Pfotenvolumens am 21. Tag. In diesem Test sind bekannte nicht-steroidale Antiphlogistika unwirksam, da sie lediglich symptomatisch während der Zeit ihrer Gabe wirken und die bei der Adjuvans-Arthritis zugrunde liegenden immunpathologischen Prozesse nicht beeinflussen, so daß das Krankheitsbild sich bis zum 21. Tag voll entfaltet.

30

3. Allergische Encephalomyelitis

Dieses immunpathologische Krankheitsbild zeigt wie die Adjuvans-Arthritis eine Reihe von Parallelen mit bestimmten Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (vgl. P.A. Miescher and H.-J. Müller-Eberhard, Text-

book of Immunopathology, Grune and Stratton, New York p. 179 et seq. (1976)). Bekannte nicht-steroidale Antiphlogistika sind hier allenfalls sehr schwach wirksam.

5

Die Untersuchungen wurden in der Methodik nach Levine durchgeführt (Arch. int. Pharmacodyn. 230, 309 (1977)). Als Versuchstiere dienten männliche Ratten eines Wistar-Lewis-Stammes im Körpergewicht zwischen 180 bis 10 220 g. Die Encephalomyelitis wurde induziert durch Injektion von komplettem Freund'schem Adjuvans, dem frisch entnommener homogenisierter Rattenrückenmark-Extrakt sowie Bordetella-Pertussis-Vaccine zugesetzt waren. Die zu vergleichenden Verbindungen wurden täglich 15 einmal oral vom 1. bis zum 12. Tag appliziert. Pro Dosierung und in der Kontrollgruppe wurden jeweils 10 Tiere verwendet. Ab dem 7. Versuchstag wurden die Lähmungssymptome unter Einbeziehung der Mortalität und der Körpergewichtsentwicklung täglich in einem Index 20 zusammengefaßt.

Hierfür gilt:

Verlust von je 20 g Körpergewicht	- 1 Punkt
Schwanzlähmung	- 1 Punkt
25 Nachhandlähmung	- 3 Punkte
Lähmung des ganzen Körpers	- 5 Punkte
Tod	- 5 Punkte

Als Beurteilungskriterium diente die prozentuale 30 Hemmung des Index gegenüber unbehandelten Kontrolltieren am 11. Versuchstag. Bei Abschluß des Versuches wurde den überlebenden Tieren Blut zur Bestimmung von Erythrozyten- und Leukozytenzahlen sowie des Haematokrits entnommen.

4. Akute ulzerogene Wirkung

Die Untersuchungen erfolgten an jeweils 10 männlichen Sprague-Dawley Ratten im Körpergewicht von 200 - 300 g.

5 48 Stunden vor Applikation der zu vergleichenden Verbindungen bis zum Töten der Tiere wurde das Futter entzogen, bei freiem Zugang zum Trinkwasser. Die Ratten wurden 24 Stunden nach oraler Gabe getötet, der Magen entnommen, unter fließendem Wasser gereinigt und auf

10 Schleimhautläsionen inspiziert. Als Ulzera galten alle makroskopisch sichtbaren Läsionen. Bestimmt wurde der Anteil der Tiere mit Ulzera pro Dosis und die LD_{50} nach Litchfield und Wilcoxon (J. Pharmacol. exp. Ther. 96, 99 (1949)).

15

5. Subakute ulzerogene Wirkung

Versuchstiere und Versuchsdurchführung wie unter 4. mit folgender Abweichung: Die zu vergleichenden Verbindungen wurden täglich einmal oral über 4 Tage an normal gefütterte Ratten appliziert und die Tiere am 5. Tag nach 24 Stunden Futterentzug getötet. Diese Methodik verfügt nach Shriver über eine höhere Aussagekraft als die einmalige Applikation, da auch die medikamentöse Therapie von Rheumapatienten eine mehrmalige Behandlung erfordert (Toxicology and Appl. Pharmacology 32, 73 (1975)).

6. Akute Toxizität

30 - Die Bestimmung der akuten Toxizitäten erfolgte in Standardmethoden an NMRI-Mäusen, sowie an Ratten der Wistar- und Sprague-Dawley-Stämme. Pro Dosierung wurden 6 Tiere verwendet. Die LD_{50} -Werte wurden nach Litchfield und Wilcoxon bestimmt.

T A B E L L E 1

Verbindung	ED ₅₀ (mg/kg)	Allerg. Encep.		Ulzerogenität		Therap. akut subakut	Index UD 50 ED 50
		Dosis mg/kg	(3) %	(4) akut UD ₅₀ (mg/kg)	(5) subakut UD ₅₀ (mg/kg)		
A	2,3	4,5	10	100 (40-82)	57 (52-113)	25	33
B	15,0	25,0	25 50	43 Anämie	250 (231-270)	118 (97-144)	17
C	>50,0	bis 20,0 unwirksam	10	0	im Bereich d. LD ₅₀ ~600	<12	8
D	~50,0	>50,0		100		~2	
E	>50,0	bis 20,0 unwirksam	10	0	350 (177-693)	<7	
F	37,0	bis 75 unwirk. sam	75	100		3	

0013376

- 15 -

HOE 78/F 273

TABELLE 2

Verbindung	Akute Tox. i.p. Maus	Akute Toxizität per os LD ₅₀ (ng/kg)	Spezies, Stamm	Therap. Index LD ₅₀ ED ₅₀
A	150-300	235 (167-332)	Ratte SPD	100
B	200-400	620 (529-727)	Ratte Lewis	41
C	100-250	740 (624-878)	Maus NMRI	<15
D	> 500	2530 (2162-2960)	Maus NMRI	~50
E	300-600			
F		780	Ratte	21

Die erfindungsgemäße Verbindung der Formel I erweist sich somit in den folgenden pharmakologischen Eigenschaften den Verbindungen nach DE-OS 25 24 '959 überlegen:

5 1. Sie weist eine 6,5 mal höhere Wirkungsstärke (ED_{50} ; Adjuvans-Arthritis, praeventiv) als 5-Methyl-isoxazol-4-carbonsäure-(4-fluor)-anilid (Verbindung B) auf.

10 2. Sie zeigt gegenüber bekannten Verbindungen aus DE-OS 25 24 959 eine überlegene therapeutische Breite:

15 a) hinsichtlich der Nebenwirkungen auf die gastrale Mukosa, insbesondere nach mehrmaliger Gabe: 4,1 mal höherer therapeutischer Index (UD_{50}/ED_{50} ; subakut) gegenüber der Verbindung B;

b) hinsichtlich der oralen Toxizität:
die therapeutische Breite (LD_{50}/ED_{50}) ist 2,4 mal höher als die der Verbindung B.

20 3. Sie inhibiert immunpathologische Prozesse in der Adjuvans-Arthritis nach Perper und in der allergischen Encephalomyelitis im therapeutischen Dosisbereich. Dies gelingt mit den Vergleichsverbindungen nur in viel geringerem Maße; insbesondere gelingt mit ihnen keine 25 100%ige Inhibition der Lähmungssymptomatik bei der allergischen Ecephalomyelitis ohne gastro-intestinalen Blutverlust, wie es mit dem erfindungsgemäßen Präparat möglich ist.

30 Die vorstehenden pharmakologischen Befunde zeigen, daß die erfindungsgemäße Verbindung der Formel I sich im Wirkungsprofil von den geprüften Antiphlogistika vorteilhaft unterscheidet, und zwar insbesondere durch die Hemmung immunpathologischer Prozesse an Tiermodellen, die auch für die menschliche Erkrankung Relevanz haben. Das 35 dürfte in gleicher Weise gegenüber anderen bisher in der Therapie eingesetzten Antiphlogistika gelten. Diese

Tatsache eröffnet die Möglichkeit, mehr ursächlich die rheumatischen Erkrankungen des Menschen medikamentös anzugehen und nicht nur rein symptomatisch wie mit den bisher verwendeten Antiphlogistika.

5

Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, aufgrund der histologischen und immunologischen Parallelen zwischen allergischer Encephalomyelitis an Versuchstieren und der menschlichen multiplen Sklerose (vgl. hierzu: T.L.

10 Willmon, Ann. N.Y. Acad. Sci. 122, 1 - 2 (1965)) auch für diese bisher schwer therapeutisch angehbare Erkrankung eine spezifische Therapie mit dem erfindungsgemäßen Präparat einzuführen.

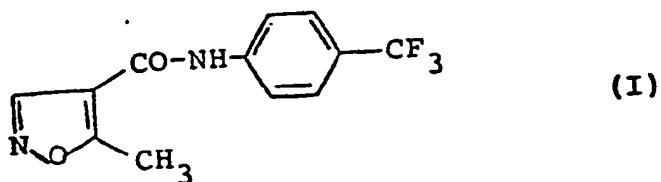
15

Arzneimittel gemäß der Erfindung enthalten den Wirkstoff der Formel I zur oralen Applikation, z. B. in Form von Kapseln, in Dosen von 25 - 150 mg, vorzugsweise 50 - 100 mg, zur rektalen Applikation, z. B. in Form von Suppositorien, in Dosen von 50 - 300 mg, vorzugsweise 100 - 200 mg. Diese 20 Arzneimittel sind je nach Lage des Falles ein bis viermal, im Mittel zweimal täglich zu applizieren.

Patentansprüche:

1. 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluormethyl)-anilid
der Formel I

5



10

2. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I,
dadurch gekennzeichnet, daß man 4-Trifluormethylanilin
der Formel II

15



20

a) mit einem 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-Derivat
der Formel III

25



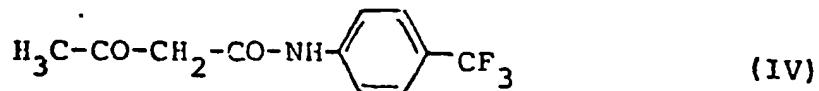
30

in der X entweder ein Halogenatom, vorzugsweise
Chlor oder Brom, oder eine YO- oder ZO-CO-O-Gruppe
bedeutet, wobei Y für gegebenenfalls durch Fluor,
Chlor, Brom, Jod, Methyl, Äthyl, Methoxy, Äthoxy,
Trifluormethyl, Nitro oder Cyan einfach, zweifach
oder dreifach substituiertes Phenyl oder für den
Acylrest entsprechend Formel III (Formel III ohne X)
und Z für (C₁-C₄)-Alkyl, Phenyl oder Benzyl stehen,
umgesetzt, oder

35

b) mit Diketen oder einem reaktiven Acetessigsäurederivat umgesetzt, das so erhaltene Acetessigsäure-(4-trifluormethyl)-anilid der Formel IV

5



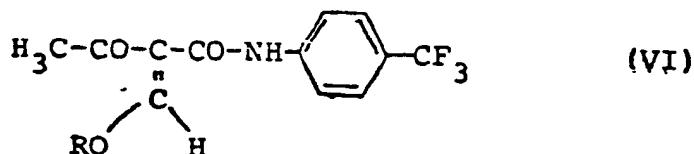
10



15

worin R ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-Alkyl bedeutet, und mit einem Säure-anhydrid erwärmt und das so erhaltene 2-Alkoxy-methylen-acetessigsäure-(4-trifluormethyl)-anilid der Formel VI

20



25

worin R die oben genannten Bedeutungen hat, mit Hydroxylamin umgesetzt.

30

3. Arzneimittel, gekennzeichnet durch den Gehalt an der Verbindung nach Anspruch 1, in Mischung mit einem physiologisch verträglichen Trägerstoff und/oder Konstituens.

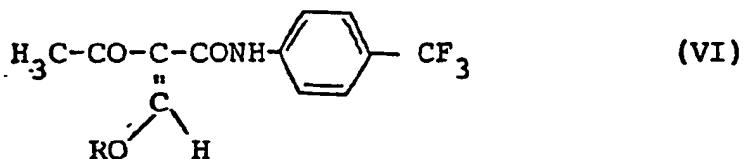
4. Verwendung der Verbindung nach Anspruch 1 zur Behandlung von Entzündungen, rheumatischen Beschwerden oder der multiplen Sklerose.

5. Acetessigsäure-(4-trifluormethyl)-anilid der Formel IV



5 6. 2-Alkoxymethylenacetessigsäure-(4-trifluormethyl)-anilide der Formel VI

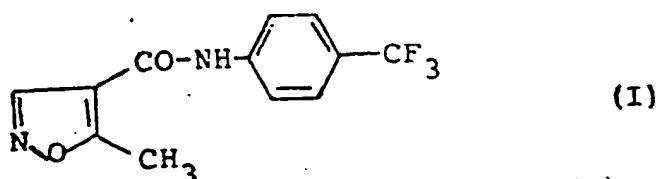
10

worin R (C_1-C_4) - Alkyl bedeutet.

Patentanspruch für Österreich:

Verfahren zur Herstellung von 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluormethyl)-anilid der Formel I

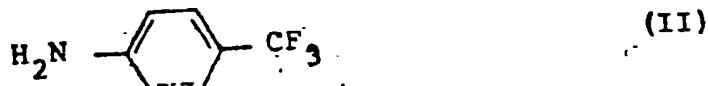
5



10

dadurch gekennzeichnet, daß man 4-Trifluormethylanilin
der Formel II

15



20

a) mit einem 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-Derivat
der Formel III

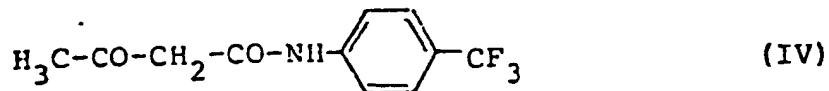


25

in der X entweder ein Halogenatom, vorzugsweise
Chlor oder Brom, oder eine YO- oder ZO-CO-O-Gruppe
bedeutet, wobei Y für gegebenenfalls durch Fluor,
Chlor, Brom, Jod, Methyl, Äthyl, Methoxy, Äthoxy,
30 Trifluormethyl, Nitro oder Cyan einfach, zweifach
oder dreifach substituiertes Phenyl oder für den
Acylrest entsprechend Formel III (Formel III ohne X)
und Z für (C₁-C₄)-Alkyl, Phenyl oder Benzyl stehen,
umgesetzt, oder

b) mit Diketen oder einem reaktiven Acetessigsäurederivat umsetzt, das so erhaltene Acetessigsäure-(4-trifluormethyl)-anilid der Formel IV

5



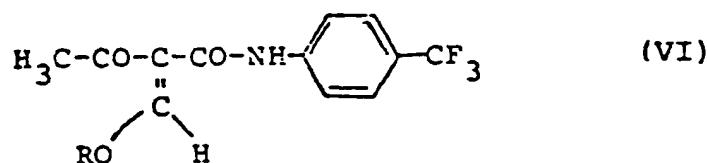
10



15

worin R ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-Alkyl bedeutet, und mit einem Säure-anhydrid erwärmt und das so erhaltene 2-Alkoxymethylen-acetessigsäure-(4-trifluormethyl)-anilid der Formel VI

20



25

worin R die oben genannten Bedeutungen hat, mit Hydroxylamin umsetzt.





Europäisches Patentamt

⑯

European Patent Office

Office européen des brevets

⑪ Veröffentlichungsnummer:

0 0 1 3 3 7 6
A3

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

㉑ Anmeldenummer: 79105142.8

㉓ Int. Cl.³: C 07 D 261/18, A 61 K 31/42,
C 07 C 103/375, C 07 C 103/58

㉒ Anmeldetag: 13.12.79

㉔ Priorität: 16.12.78 DE 2854439

㉕ Anmelder: HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, Zentrale
Patentabteilung Postfach 80 03 20,
D-6230 Frankfurt/Main 80 (DE)

㉖ Veröffentlichungstag der Anmeldung: 23.07.80
Patentblatt 80/15

㉗ Benannte Vertragsstaaten: AT BE CH DE FR GB IT LU
NL SE

㉘ Erfinder: Kämmerer, Friedrich-Johannes, Dr., Am
Weiher 27, D-6203 Hochheim am Main (DE)
Erfinder: Schleyerbach, Rudolf, Dr., Finkenweg 10,
D-6238 Hofheim am Taunus (DE)

㉙ Ein Isoxazolderivat, Verfahren zu seiner Herstellung, diese Verbindung enthaltende Arzneimittel und bei dem Verfahren
benötigte Zwischenprodukte.

㉚ 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluormethyl)-
anilia und Verfahren zu seiner Herstellung werden be-
schrieben. Die Verbindung wirkt antirheumatisch, antiphlo-
gistisch, antipyretisch und analgetisch sowie gegen multi-
ple Sklerose.

EP 0 0 1 3 3 7 6 A3

0013376



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT,
der nach Regel 45 des Europäischen Patent-
Übereinkommens für das weitere Verfahren als
europäischer Recherchenbericht gilt

Nummer der Anmeldung

EP 79 10 5142

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
D, X	DE - A - 2 524 959 (HOECHST A.G.) * Ansprüche 1-3 * --	1-3	C 07 D 261/18 A 61 K 31/42 C 07 C 103/375 103/58
X	DE - A - 2 654 797 (HOECHST A.G.) * Anspruch *	1,2	

			RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int. CL)
			C 07 D 261/18 A 61 K 31/42

UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE
<p>Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen Patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen.</p> <p>Vollständig recherchierte Patentansprüche: 1-3</p> <p>Unvollständig recherchierte Patentansprüche: 4</p> <p>Nicht recherchierte Patentansprüche:</p> <p>Grund für die Beschränkung der Recherche: Verfahren zur chirurgischen oder therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers (Siehe Art. 52(4) des Europäischen Patentübereinkommens).</p>			X: von besonderer Bedeutung A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: kollidierende Anmeldung D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
Den Haag	07-03-1980	HENRY	



GEBÜHRENFLICHTIGE PATENTANSPRÜCHE

Die vorliegende europäische Patentanmeldung enthielt bei ihrer Einreichung mehr als zehn Patentansprüche.

- Alle Anspruchsgebühren wurden innerhalb der vorgeschriebenen Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.
- Nur ein Teil der Anspruchsgebühren wurde innerhalb der vorgeschriebenen Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die ersten zehn sowie für jene Patentansprüche erstellt für die Anspruchsgebühren entrichtet wurden,
nämlich Patentansprüche:
- Keine der Anspruchsgebühren wurde innerhalb der vorgeschriebenen Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die ersten zehn Patentansprüche erstellt.

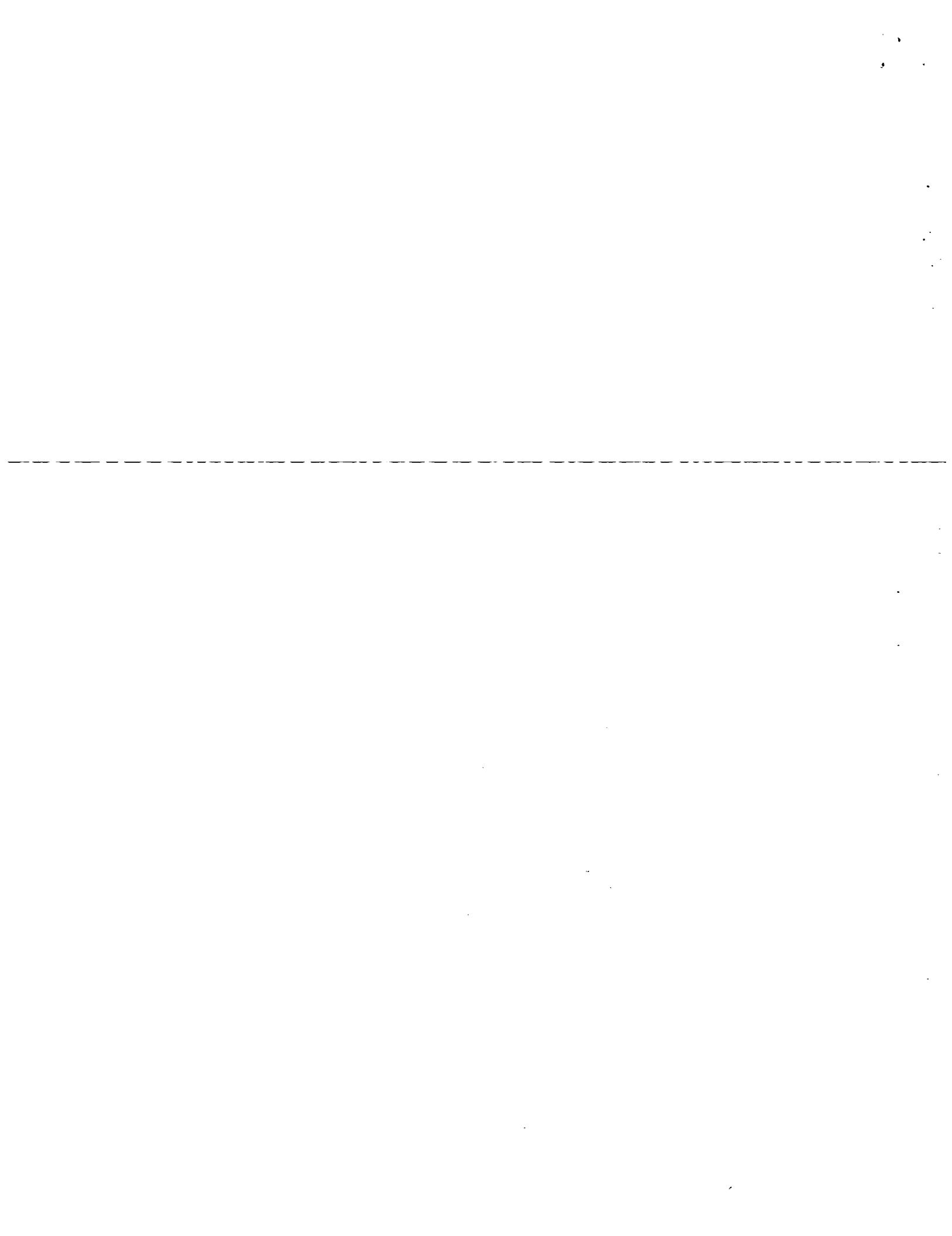
MANGELNDE EINHEITLICHKEIT DER ERFINDUNG

Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung nicht den Anforderungen an die Einheitlichkeit der Erfindung; sie enthält mehrere Erfindungen oder Gruppen von Erfindungen,
nämlich:

Ansprüche 1-4

Ansprüche 5,6 (Zwischenprodukte per se).

- Alle weiteren Recherchengebühren wurden innerhalb der gesetzten Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.
- Nur ein Teil der weiteren Recherchengebühren wurde innerhalb der gesetzten Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die Teile der Anmeldung erstellt, die sich auf Erfindungen beziehen,
für die Recherchengebühren entrichtet worden sind,
nämlich Patentansprüche:
- Keine der weiteren Recherchengebühren wurde innerhalb der gesetzten Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die Teile der Anmeldung erstellt, die sich auf die zuerst in den Patentansprüchen erwähnte Erfindung beziehen,



DIALOG(R)File 351:Derwent WPI
(c) 2003 Thomson Derwent. All rts. reserv.

002530251

WPI-Acc No: 1980-48278C/198028

5-Methyl-isoxazole-4-carboxanilide deriv. - useful as antiinflammatory analgesic and antipyretic agent in treating rheumatic disorders

Patent Assignee: HOECHST AG (FARH)

Inventor: KAEMMERER F J; SCHLEYERBA R

Number of Countries: 022 Number of Patents: 018

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 2854439	A	19800703			198028	B
EP 13376	A	19800723			198031	
DK 7905342	A	19800714			198032	
JP 55083767	A	19800624			198032	
NO 7904094	A	19800714			198032	
FI 7903899	A	19800829			198040	
PT 70596	A	19800916			198041	
ZA 7906793	A	19801017			198051	
HU 20333	T	19810728			198133	
US 4284786	A	19810818			198136	
EP 13376	B	19820519			198221	
DE 2962929	G	19820708			198228	
CA 1129867	A	19820817			198236	
US 4351841	A	19820928			198241	
IL 58951	A	19840131			198412	
KR 8701223	B	19870622			198810	
JP 89033470	B	19890713			198932	
BR 1100829	A3	19980512	BR 971100829	A	19970512	199828

Priority Applications (No Type Date): DE 2854439 A 19781216

Cited Patents: DE 2524959; DE 2654797

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

EP 13376 A G

Designated States (Regional): AT BE CH DE FR GB IT LU NL SE

EP 13376 B G

Designated States (Regional): AT BE CH DE FR GB IT LU NL SE

BR 1100829 A3 C07D-261/18

Abstract (Basic): DE 2854439 A

N-(4-Trifluoromethylphenyl)-5-methylisoxazole-4-carboxamide of formula (I) is claimed. Also claimed are cpds. of formula (II) and (III) (where R is 1-4C alkyl).

(I) is an antiinflammatory, analgesic and antipyretic agent useful for treating rheumatic disorders and also multiple sclerosis (as evidenced by activity against allergic encephalomyelitis). Cpds. (II) and (III) are intermediates for (I) and also have analgesic and antipyretic activity.

Title Terms: METHYL; ISOXAZOLE; CARBOX; ANILIDE; DERIVATIVE; USEFUL; ANTIINFLAMMATORY; ANALGESIC; ANTIPYRETIC; AGENT; TREAT; RHEUMATISM; DISORDER

Derwent Class: B03

International Patent Class (Main): C07D-261/18

International Patent Class (Additional): A61K-031/42; C07C-031/42;



C07C-103/37; C07C-103/375; C07C-103/58

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B07-E01; B10-D03; B12-C10; B12-D01; B12-D02;
B12-D07; B12-D08; B12-D09; B12-E02

Chemical Fragment Codes (M2):

01 F014 F015 F620 G013 G100 H6 H685 J0 J011 J3 J311 M1 M123 M136 M210
M211 M240 M281 M311 M321 M344 M353 M391 M413 M510 M521 M531 M540
M710 M902 M903 P411 P420 P422 P423 P431 P433 P446 P448 P517
02 G013 G100 H6 H685 J0 J011 J3 J341 J5 J581 M210 M211 M262 M281 M311
M322 M342 M344 M353 M382 M391 M414 M510 M520 M531 M540 M710 M902
M903 P411 P422
03 G013 G100 H5 H581 H6 H685 H7 H8 J0 J011 J3 J341 J5 J581 M210 M211
M212 M213 M214 M231 M232 M233 M262 M272 M281 M311 M312 M321 M343
M344 M353 M381 M391 M510 M520 M531 M540 M710 M902 M903 P411 P422

?

